



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07H 17/08, A61K 31/70	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/25942 (43) Date de publication internationale: 18 juin 1998 (18.06.98)
---	----	--

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/02254 (22) Date de dépôt international: 10 décembre 1997 (10.12.97) (30) Données relatives à la priorité: 96/15271 12 décembre 1996 (12.12.96) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): HOECHST MARION ROUSSEL [FR/FR]; 1, terrasse Bellini, F-92800 Puteaux (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): AUGER, Jean-Michel [FR/FR]; 89, rue des Couillots, F-93100 Montreuil (FR). AGOURIDAS, Constantin [FR/FR]; 107, boulevard de Strasbourg, F-94130 Nogent sur Marne (FR). CHANTOT, Jean-François [FR/FR]; 7, rue Pasteur, F-94130 Nogent sur Marne (FR). DENIS, Alexis [FR/FR]; 37, rue Godefroy Cavaignac, F-75011 Paris (FR). (74) Mandataire: TONNELLIER, Marie-José; Hoechst Marion Roussel, 102, route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR).	(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée Avec rapport de recherche internationale.
---	---

(54) Title: NOVEL ERYTHROMYCIN DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING THEM AND THEIR USE AS MEDICINE

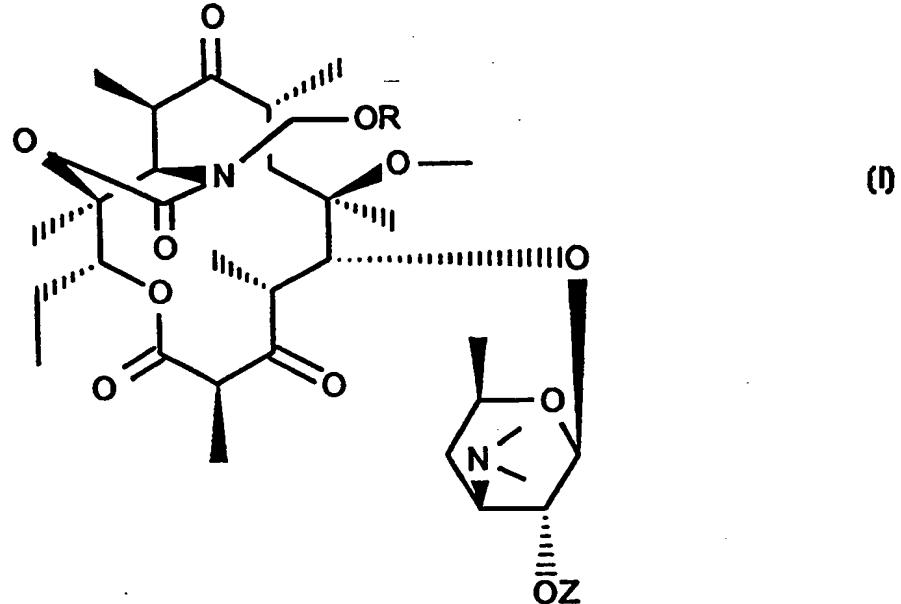
(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE L'ERYTHROMYCINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION COMME MEDICAMENTS

(57) Abstract

The invention concerns compounds of formula (I) in which R represents an alkyl radical optionally substituted or $(CH_2)_nAr$, n representing a whole number ranging from 0 to 6 and Ar representing an aryl or heteroaryl radical optionally substituted, and Z represents a hydrogen atom or the radical of a carboxylic acid. The compounds of formula (I) have very interesting antibiotic properties.

(57) Abrégé

L'invention a pour objet les composés de formule (I) dans lesquels R représente un radical alkyle éventuellement substitué ou $(CH_2)_nAr$, n représentant un nombre entier allant de 0 à 6 et Ar représentant un radical aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué, et Z représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide carboxylique. Les composés de formule (I) présentent d'intéressantes propriétés antibiotiques.



UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

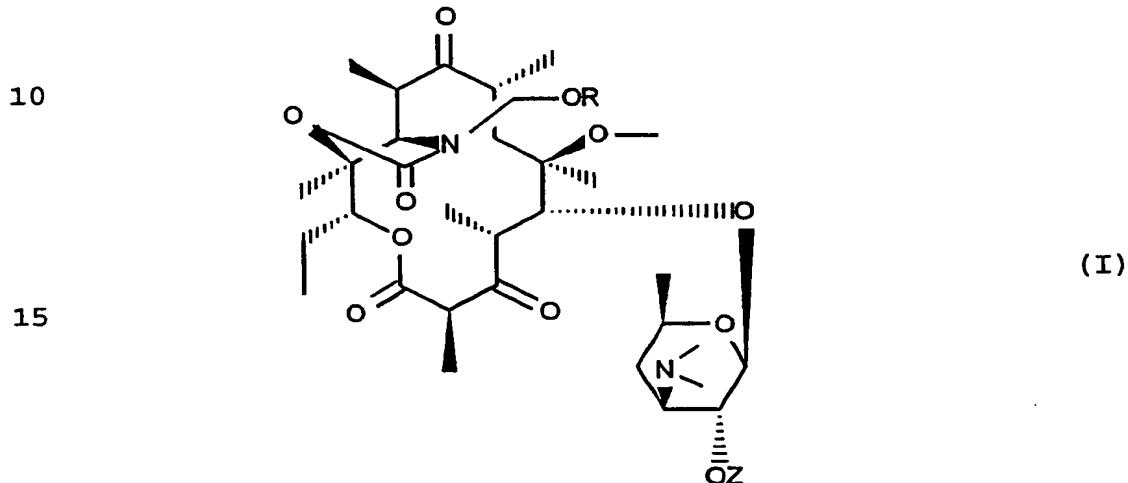
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Boisnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Nouveaux dérivés de l'érythromycine, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

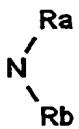
La présente invention concerne de nouveaux dérivés de 5 l'érythromycine, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

L'invention a pour objet les composés de formule (I) :

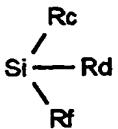


dans lesquels R représente :

ou bien un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux O-alkyle, O-alkényle ou O-alkynyle, S-alkyle, S-alkényle ou S-alkynyle, linéaires, ramifiés ou cycliques, renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, les radicaux NO_2 , les radicaux $\text{C}\equiv\text{N}$, les radicaux :



dans lesquels Ra et Rb identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, les radicaux :



5

dans lesquels Rc, Rd et Rf identiques ou différents, représentent un radical alkyle, linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

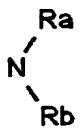
10 ou bien un radical $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ dans lequel n représente un nombre entier allant de 0 à 6 et Ar représente un radical aryle ou hétéroaryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants indiqués ci-dessus,

15 Z représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un radical acyle, renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

Le radical aryle peut être un radical phényle ou naphthalyle.

Le radical aryle peut également être un radical hétérocyclique substitué ou non comme le radical thiényle, furyle, pyrolyle, thiazolyle, oxazolyle, imidazolyle, thiadiazolyle, pyrazolyle ou isopyrazolyle, un radical pyridyle, pyrimidyle, pyridazinyle ou pyrazinyle, ou encore un radical indolyle benzofurannyle, benzothiazyle ou quinoléinyle.

25 Ces radicaux aryles peuvent comporter un ou plusieurs groupements choisis dans le groupe constitué par les radicaux hydroxyle, les atomes d'halogène, les radicaux NH_2 , NO_2 , $\text{C}\equiv\text{N}$, les radicaux alkyle, alkényle ou alkynyle, 0-alkyle, 0-alkényle ou 0-alkynyle, S-alkyle, S-alkényle ou S-alkynyle et 30 N-alkyle, N-alkényle ou N-alkynyle, renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, le radical



, Ra et Rb identiques ou différents, représentant

un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à

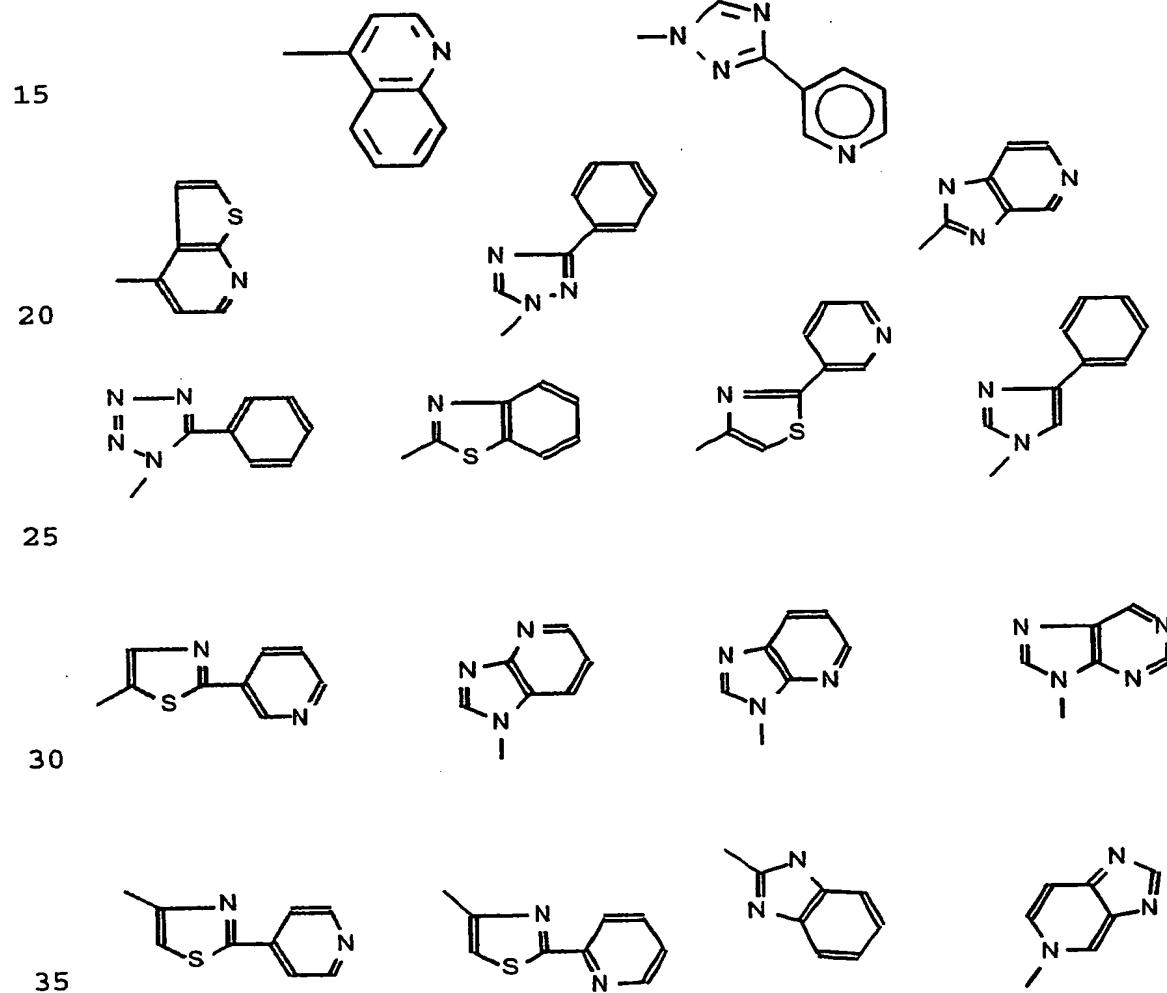
12 atomes de carbone, le radical

O

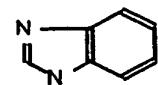
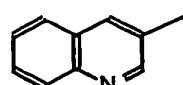
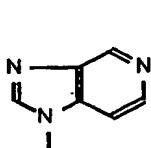
||

-C-R₃, R₃ représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, ou un radical aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué, les radicaux aryle, O-aryle ou S-aryle carboxyliques ou aryle, O-aryle ou S-aryle hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons comportant un ou plusieurs hétéroatomes, éventuellement substitués par un ou plusieurs des substituants mentionnés ci-dessous.

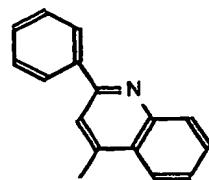
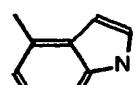
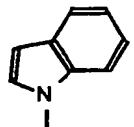
10 Comme hétérocycle préféré, on peut citer entre autres



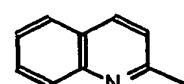
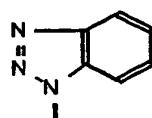
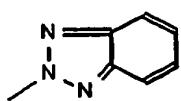
4



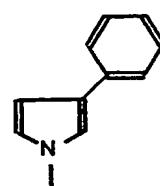
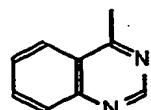
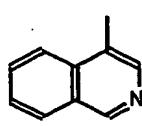
5



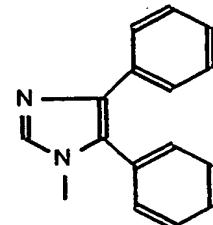
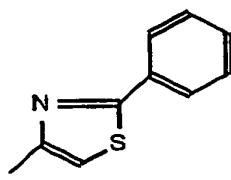
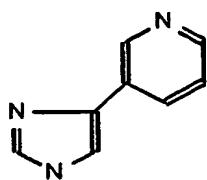
10



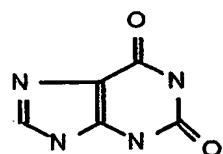
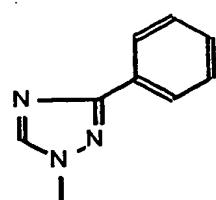
15



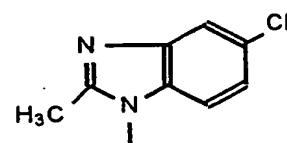
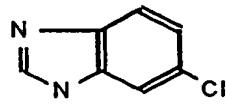
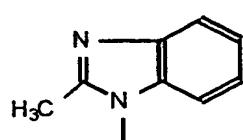
20



25



30



35

et les radicaux hétérocycliques envisagés dans les demandes de brevets européens 487411, 596802, 676409 et 680967. Ces radicaux hétérocycliques préférés pouvant être substitués par

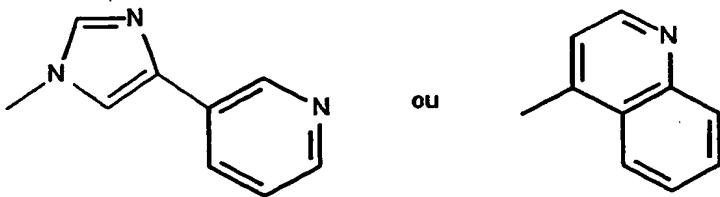
un ou plusieurs groupements fonctionnels.

Hal représente de préférence un atome de fluor, de chlore ou de brome.

Parmi les sels d'addition avec les acides, on peut citer 5 les sels formés avec les acides acétique, propionique, trifluoroacétique, malique, tartrique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, p-tolènesulfonique, et spécialement les acides stéariques, éthylsuccinique ou laurylsulfonique.

L'invention a notamment pour objet les composés de 10 formule (I) dans lesquels Z représente un atome d'hydrogène, les composés de formule (I) dans lesquels R représente un radical $(CH_2)_nAr$ dans lesquels n représente un nombre entier allant de 1 à 4 et Ar représente un radical aryle ou hétéro-aryle éventuellement substitué, et notamment ceux dans les- 15 quels Ar est un radical phényle éventuellement substitué, ainsi que ceux dans lesquels R représente un radical :

20



éventuellement substitué.

L'invention a tout particulièrement pour objet les 25 composés dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale et notamment les produits des exemples 2 et 3.

Les produits de formule générale (I) possèdent une très bonne activité antibiotique sur les bactéries gram ⁺ telles 30 que les staphylocoques, les streptocoques, les pneumocoques.

Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés comme médicaments dans le traitement des infections à germes sensibles et notamment, dans celui des staphylococcies, telles que les septicémies à staphylocoques, staphylococcies 35 malignes de la face ou cutanées, pyodermites, plaies septiques ou suppurantes, furoncles, anthrax, phlegmons, érysipèles et acné, staphylococcies telles que les angines aiguës primitives ou post-grippales, broncho-pneumonies,

suppurations pulmonaires, les streptococcies telles que les angines aiguës, les otites, les sinusites, la scarlatine, les pneumococcies telles que les pneumonies, les bronchites ; la brucellose, la diphtérie, la gonococcie.

5 Les produits de la présente invention sont également actifs contre les infections dues à des germes comme *Haemophilus influenzae*, *Rickettsies*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Ureaplasma*, *Toxoplasma*, ou à des germes du genre *Mycobactérium*.

10 La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

15 L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, les produits des exemples 2 ou 3 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

20 L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un des médicaments définis ci-dessus.

25 Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses, mais la voie d'administration préférée est la voie buccale.

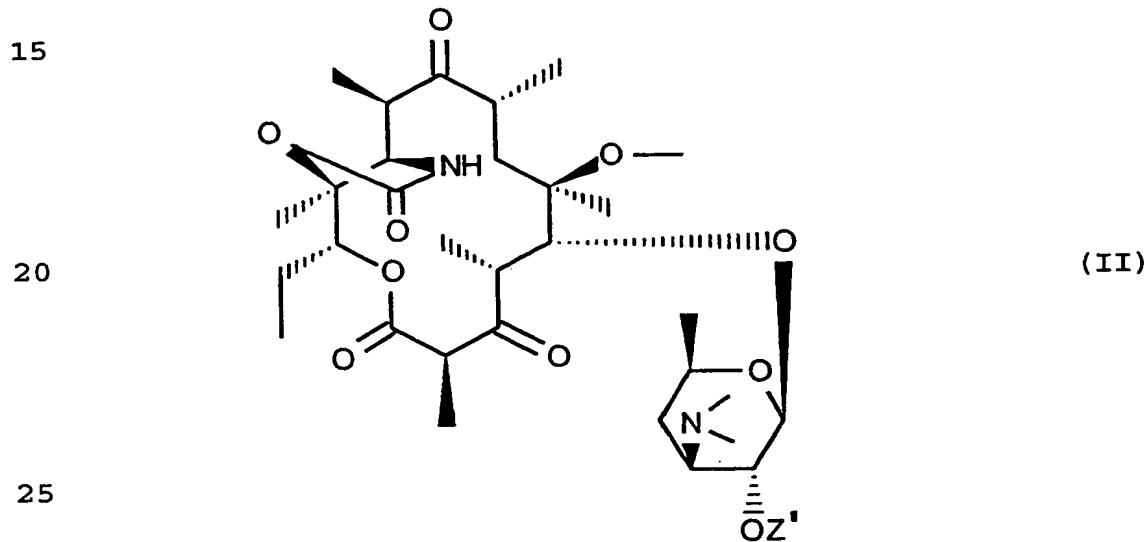
Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les 30 préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le 35 lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants,

les conservateurs.

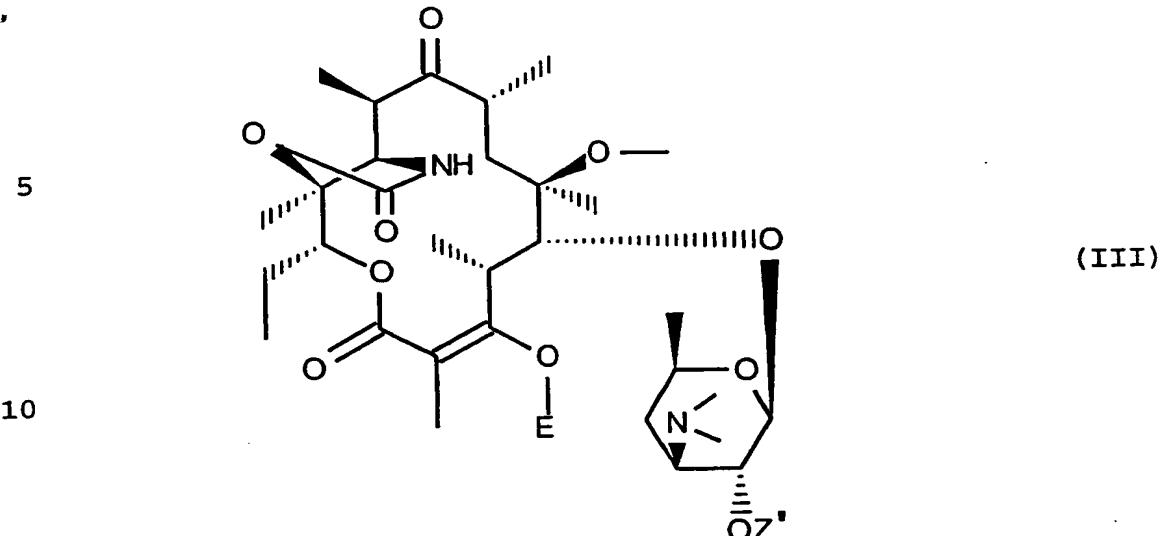
Ces compositions peuvent également se présenter sous forme d'une poudre destinée à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile 5 apyrogène.

La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 50 mg et 300 mg par jour par voie orale, chez l'adulte 10 pour le produit de l'exemple 2.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



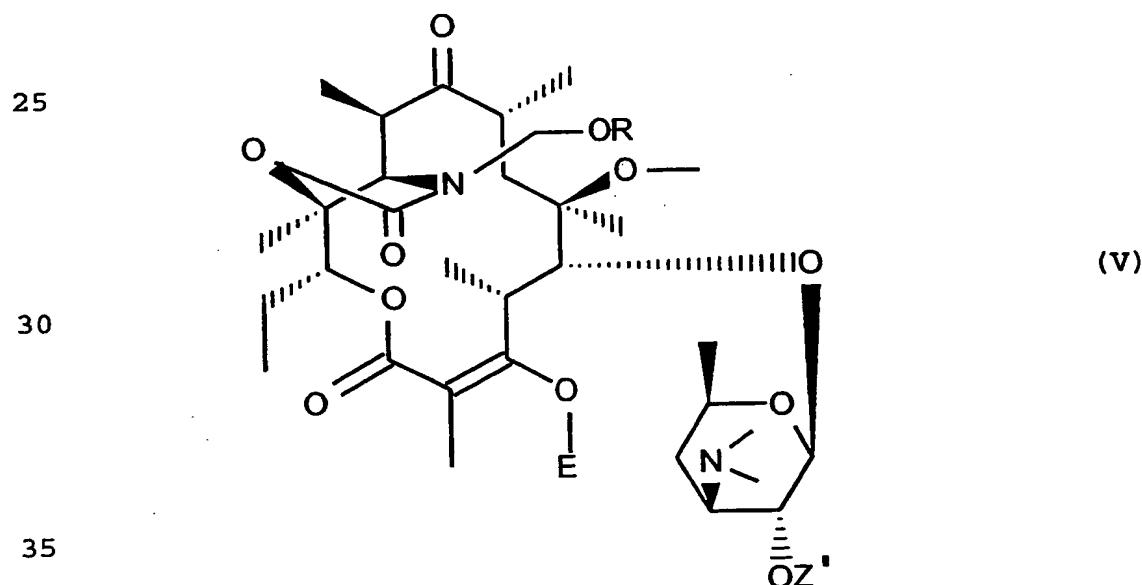
dans lequel z' représente le reste d'un acide carboxylique 30 renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, à l'action d'un agent de blocage de la fonction cétone en 3 sous forme d'éther ou d'ester d'énol pour obtenir le composé de formule (III) :



15 dans lequel E représente le reste d'un éther ou d'un ester d'énol et Z' conserve sa signification précédente, à l'action d'un composé de formule (IV) :

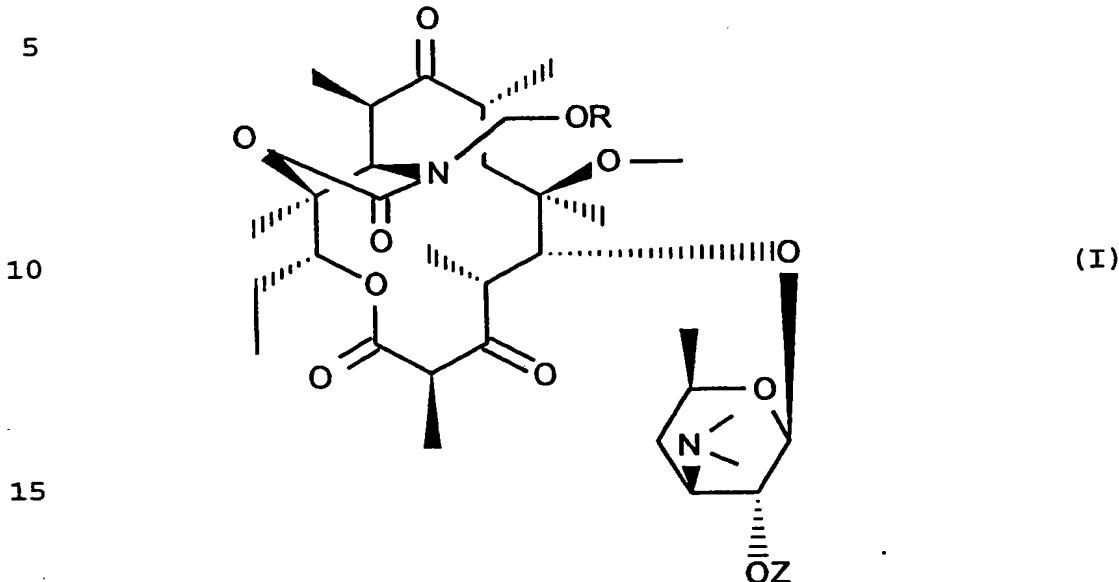


20 dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, pour obtenir le composé de formule (V) correspondant :



que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un agent de

libération de la fonction cétone en 3 et/ou à l'action d'un agent de libération de l'hydroxyle en 2', pour obtenir le composé de formule (I) correspondant :



20 dans lequel R et Z conservent leur signification précédente.
Les produits de formule (II) utilisés comme produits de départ sont des produits connus, qui peuvent être préparés selon le procédé décrit dans EP 487411 ou dans WO 9321199.

25 Comme agent de blocage de la fonction cétone en 3, sous forme d'éther d'énol, on peut utiliser un hologénométhyléther et notamment un chlorométhyléther, comme par exemple le chlorure de MEM, ou chlorure de 2-méthoxy éthoxy méthyle ou encore le chlorure de SEM ou chlorure de 2-(triméthylsilyl) éthoxyméthyle ; on peut également utiliser le benzyloxy-méthyléther (BOM) comme agent de blocage sous forme d'ester

30 d'énol.

- Hal représente de préférence un atome de chlore,
- Z' représente de préférence un radical acétyle,
- l'agent de libération de la fonction cétone en 3 ou
- la libération de l'hydroxyle en 2' est effectuée par méthanolysé.

35 Les composés de formules (III) et (V) mis en oeuvre au cours du procédé de préparation sont nouveaux et sont en eux-mêmes un objet de la présente invention.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1 : 11,12-didéoxy-3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy]-6-O-méthyl-3-oxo-5 12,11-[oxycarbonyl[(2-méthoxyéthoxy)méthyl]imino]]-érythromycine

Stade A : 2'-acétate de 2,3-didéhydro-11,12-didéoxy-3-O-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-6-O-méthyl-11,12-(iminocarbonyloxy)-3-O-[(2-trimé-10 thylsilyl) éthoxy] méthyl]-érythromycine

On agite pendant 10 minutes une solution renfermant 6 ml de DMF, 0,654 g de 2'-acétate de 11,12-didéoxy-3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy]-6-O-méthyl-3-oxo-11,12-(iminocarbonyloxy)-érythromycine et 15 0,057 g d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile. On porte le mélange réactionnel à 40°C. On refroidit à -5°C et introduit goutte à goutte 0,177 µl de ClSEM. On dilue dans 5 ml de DMF et amène à pH 7. On ajoute 3 gouttes d'eau, amène à la température ambiante et évapore le DMF. On reprend dans 15 ml 20 d'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse d'ammoniaque, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, filtre et concentre. On obtient 0,785 g de produit que l'on dissout dans l'éther isopropylique. On amorce la cristallisation, essore, lave et sèche à 70°C. On obtient le produit 25 recherché fondant à 100°C.

RMN CDCl₃ ppm

Structure possible

0,07 (s) : Si(Me)₃ ; 0,87 (t) : CH₃-CH₂ ; ~ 1,03 : CH₂-Si ; 1,10 (d) - 1,12 (d) - 1,14 (d) - 1,24 (d) les CH₃ ; 1,24 (s) 30 - 1,43 (s) : 6 et 12 CH₃ ; 1,95 (s) : 2-Me ; 2,08 (s) : OAc ; 2,27 (s) : N(Me)₂ ; 2,47 (m) : H₈ ; 2,68 (m) : H'₃ ; 2,82 (s) : 6-OMe ; 3,04 (q) : H₁₀ ; 3,31 (dq) : H₄ ; 3,48 (m) : H'₅ ; 3,73 (d, J = 2,5) : H₅ ; 3,80-3,92 : OCH₂ ; 3,89 (s) : H₁₁ ; 4,69 (d) : H₁ ; 4,78 (dd) : H₂ ; 4,99 (d) - 5,04 (d) : 35 OCH₂O ; 5,29 (dd) : H₁₃.

Stade B : 11,12-didéoxy-3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy]-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl[(méthoxyméthyl)imino]]érythromycine

On dissout dans 1,5 ml de DMF, 0,150 g d'un mélange renfermant 0,150 g du produit du stade A.

On refroidit le mélange réactionnel à +10°C et ajoute 14 mg d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile. On refroidit 5 le mélange réactionnel à 0°C et introduit 26 µl de chlorure de MEM en solution dans 0,5 ml de DMF. On agite pendant 25 minutes à 0°C, verse sur la glace, concentre, reprend à 1'acétate d'éthyle, lave à l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche, filtre et concentre. On obtient un produit 10 que l'on dilue dans 4 ml de méthanol. On porte la solution au reflux pendant 2 heures, ramène à la température ambiante. On ajoute 1 ml d'une solution 6,5 M d'acide chlorhydrique dans le méthanol. On évapore le méthanol, reprend à l'acétate d'éthyle, lave à l'ammoniaque, dilue, extrait à l'acétate 15 d'éthyle, sèche, filtre et concentre. On obtient 0,11 g de produit qui cristallise. On obtient après purification, le produit recherché brut F = 238~240°C.

RMN CDCl₃ ppm

0,88 (t) : CH₃-CH₂ ; 1,03 (d) : 10-Me ; 1,16 (d) : 8Me ; 1,25 20 (d) : 5'Me ; 1,32 (d) : 4Me ; 1,38 (d) : 2Me ; 1,34 et 1,51 : 0 et 12Me ; ~ 1,57 et 1,38 CH₂ en 14 ; ~ 1,60 et 1,84 : CH₂ en 7 ; ~ 1,67 et 1,25 : CH₂ en 4' ; 2,27 (s) : N(Me)₂ ; 2,44 (m) : H'₃ ; 2,62 (m) : H₈ ; 2,67 (s) : 6-OMe ; 3,09 (q1) : H₁₀ ; 3,12 (m) : H₄ ; 3,18 (dd) : H'₂ ; 3,36 (s) : OMe ; 25 ~ 3,47 : OH ; 3,86 (q) : H₂ ; 3,87 (s) : H₁₁ ; 4,24 (d) : H'₁ ; 4,93 (d) - 5,27 (d) : NCH₂O ; 5,05 (dd) : H₁₃.

EXEMPLE 2 : 11,12-didéoxy-3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy]-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl[[2-[4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl] 30 éthoxy] méthyl] imino]]-érythromycine

Stade A : 2'-acétate de 2,3-didéhydro-11,12-didéoxy-3-O-de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[[2-(bromoéthoxy) méthyl] imino]]-3-O-[[2-(triméthylsilyl) éthoxy] méthyl]-érythro- 35 mycine

Dans 2 ml de THF, on agite 0,278 g d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile. On refroidit à 0°C et ajoute 510 mg de stade A de l'exemple 1, en solution dans 8 ml de THF. On

ramène à la température ambiante et introduit 100 μ l de ClCH₂OCH₂CH₂Br en solution dans 4 ml de THF. On ramène à 0°C, verse sur glace, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche, filtre et concentre. On obtient 0,709 g du 5 produit recherché.

Stade B : 2'-acétate de 2,3-didéhydro-11,12-didéoxy-3-O-de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbony[[[2-[4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl] éthoxy] méthyl] imino]]-3-O-[[2-(triméthyl-10 silyl) éthoxy] méthyl]-érythromycine

On introduit une solution de 3 ml de DMF et 0,377 g de 4-(3-pyridinyl)-1H-imidazole dans une solution renfermant 2 ml de DMF et 0,162 g d'hydrure de sodium à 50 % dans 15 l'huile. On agite pendant un quart d'heure et introduit 0,709 15 g du produit du stade A de l'exemple 2 en solution dans 8 ml de DMF. On agite 3 heures à la température ambiante et 15 minutes à 60°C. On verse sur la glace, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée puis à l'eau, sèche, filtre et concentre. On obtient 0,644 g de produit.

20 Stade C : 11,12-didéoxy-3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy]-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl[[[2-[4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl] éthoxy] méthyl] imino]]-érythromycine

On agite pendant 48 heures à la température ambiante une 25 solution renfermant 0,644 g du produit du stade B et 8 ml de méthanol, puis on dilue 0,565 g de produit obtenu dans 5 ml d'acétate d'éthyle. On refroidit à 0°C et introduit 2,5 ml d'une solution 2,1N d'acide chlorhydrique dans le méthanol et ramène à la température ambiante. On maintient l'agitation à 30 la température ambiante pendant 1 heure. On évapore les solvants, dilue à l'eau, verse sur une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium, filtre et concentre. On obtient 0,508 g d'une huile que l'on chromatographie sur silice CH₂Cl₂/MeOH (93-7) puis CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (93-7-0,5). 35 On concentre les fractions homogènes en CCM, reprend à l'acétate d'éthyle, lave à l'ammoniaque, dilue, extrait à l'acétate d'éthyle, à l'eau, sèche, filtre et concentre. On obtient 66 mg de produit recherché.

RMN CDCl₃ ppm

0,85 (t) : CH₃-CH₂ ; 1,00 (d) - 1,15 (d) - 1,25 (d) 1,31 (d) - 1,40 (d) : les CH₃-CH ; 1,34 et 1,51 : 6 et 12 Me ; 2,26 (s) : N(Me)₂ ; 2,44 (m) : H'4 ; 2,60 (m) : H₈ ; 2,68 5 (s) : 6-OMe ; 3,03 (m) : H₄ et H₁₀ ; 3,18 (dd) : H'2 ; 3,55 (m) : H'5 ; 3,76 (s) - 3,92 (m) - 4,38 (m) : OCH₂CH₂N ; 3,87 (s) : H₁₁ ; 3,83 (q) : H₂ ; 4,24 (d) : H₅ ; 4,31 (d) : H'1 ; 4,96 (dd) : H₁₃ ; 4,99 (d) - 5,37 (d) : NCH₂O . 7,36 (d) - 7,54 (d) : H imidazole ; 7,30 (ddd) : H₅ ; 8,08 (dt) : H₄ - 10 8,45 (dd) : H₆ - 8,95 (ddd) : pyridine.

EXEMPLE 3 : 11,12-didéoxy-3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy]-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl[(2-phényléthoxy)méthyl] imino]]-érythro-mycine

15 Stade A : 2'-acétate de 2,3-didéhydro-11,12-didéoxy-3-O-de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[(2-phényléthoxy)méthyl] imino]]-3-O-[(2-(triméthylsilyl) éthoxy)méthyl]-érythro-mycine

20 On ajoute à 10°C, 18 mg d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile, dans une solution renfermant 2 ml de DMF et 203 mg du produit obtenu au stade A de l'exemple 1.

On agite pendant 15 minutes. On refroidit à -5°C et ajoute 46 µl de chlorométhylphénol éther en solution dans 25 0,5 ml de DMF.

On évapore le DMF, reprend à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, filtre et concentre. On obtient 0,277 g de produit recherché.

Stade B : 11,12-didéoxy-3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy]-6-O-méthyl-3-oxo-30 12,11-[oxycarbonyl[(2-phényléthoxy)méthyl] imino]]-érythro-mycine

On refroidit à +5°C et introduit en une fois 0,227 g de produit obtenu au stade A dans 0,33 ml une solution 0,19N 35 d'acide chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle. On amène à la température ambiante et agite pendant 2 heures. On refroidit à 0°C, ajoute de l'eau, amène le pH à 9-10 avec une solution concentrée d'ammoniaque, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à

l'eau, sèche, filtre et concentre. On obtient 0,201 g de produit que l'on dilue dans 2,5 ml de méthanol. On porte au reflux pendant 2 h 30. On évapore le méthanol et obtient 0,188 mg de produit que l'on chromatographie sur silice en 5 éluant avec le mélange chlorure de méthylène-ésopropanol-ammoniaque (95-5-0,5). On concentre, reprend au chlorure de méthylène, ajoute une goutte d'ammoniaque concentré, agite, sèche, filtre et concentre. On obtient 55 mg de produit que l'on essore et sèche à 80°C. On obtient 36 mg de produit F = 10 210° ~ 212°C.

RMN CDCl₃ ppm

0,88 (t) : CH₃-CH₂ ; 1,02 (d) - 1,15 (d) - 1,25 (d) - 1,31 (d) - 1,39 (d) : les CH₃-CH ; 1,33 - 1,51 : 6 et 12 Me ; 2,27 (s) : N(Me)₂ ; 2,45 (m) : H'₃ ; 2,62 (m) : H₈ ; 2,70 (s) : 15 6-OMe ; 2,91 (m) : CH₂Φ ; 3,08 (ql) : H₁₀ ; ~ 3,15 (m) : H₄ ; 3,18 (dd) : H'₂ ; ~ 3,58 (m) : H'₅ ; ~ 3,58 et 3,77 : OCH₂ ; 3,87 (q) : H₂ ; 3,91 (s) : H₁₁ ; 4,25 (d) : H₅ ; 4,32 (d) : H'₁ ; 5,00 (d) - 5,33 (d) : NCH₂O ; 5,05 (dd) : H₁₃ ; 7,13 à 7,30 : phényle, éther (~ 0,3 mole).

20 En opérant comme indiqué ci-dessus, on a préparé le produit suivant :

EXEMPLE 4 : 11,12-didéoxy-3-de ((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl (((2-(triméthylsilyl) éthoxy) méthyl) 25 imino)) érythromycine.

F = 141-143°C ; Rf = 0,38 (AcOEt-TEA 95-5).

EXEMPLE DE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE

On a préparé des composés renfermant :

30 Produit de l'exemple 2	150 mg
Excipient q.s.p.	1 g
Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de magnésium	

35 ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

Méthode des dilutions en milieu liquide

On a préparé une série de tubes dans lesquels on répartit une même quantité de milieu nutritif stérile. On distri-

bue dans chaque tube des quantités croissantes du produit à étudier, puis chaque tube estensemencé avec une souche bactérienne. Après incubation de vingt-quatre heures à l'étuve à 37°C, l'inhibition de la croissance est appréciée 5 par transillumination de ce qui permet de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en microgrammes/cm³.

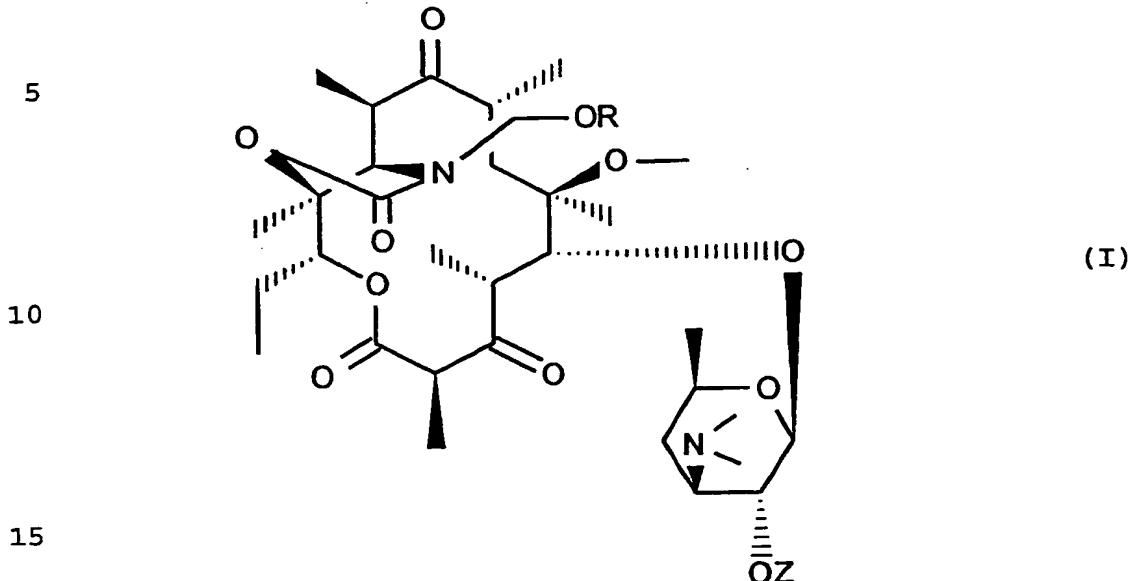
Les résultats suivants ont été obtenus :

Souches bactériennes à GRAM+			
	Produits	Ex. 2	Ex. 3
10	<i>Staphylococcus aureus</i> 011UC4	0,08	0,04
	<i>Staphylococcus aureus</i> 011G025I	0,08	0,15
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 012G011I	0,08	0,08
15	<i>Streptococcus pyogenes</i> groupe A 02A1UC1	≤ 0,02	≤ 0,02
	<i>Streptococcus agalactiae</i> groupe B 02B1HT1	≤ 0,02	≤ 0,02
	<i>Streptococcus faecalis</i> groupe D 02D2UC1	≤ 0,02	≤ 0,04
20	<i>Streptococcus faecium</i> groupe D 02D3HT1	≤ 0,02	≤ 0,02
	<i>Streptococcus sp</i> groupe G 02G0GR5	≤ 0,02	≤ 0,02
25	<i>Streptococcus mitis</i> 02mitCB1	≤ 0,02	≤ 0,02
	<i>Streptococcus mitis</i> 02mitGR16I	≤ 0,02	≤ 0,02
	<i>Streptococcus agalactiae</i> groupe B 02B1SJ1	0,08	0,04
30	<i>Streptococcus pneumoniae</i> 032UC1	0,02	≤ 0,02

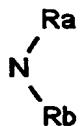
De plus, le produit de l'exemple 1 a montré une activité intéressante sur les souches bactériennes à gram⁺ suivantes : *Haemophilus Influenzae* 351HT3, 351CB12, 351CA1 et 351GR6.

REVENDICATIONS

1) Les composés de formule (I) :



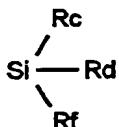
dans lesquels R représente ou bien un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaire, ramifié ou cyclique renfermant
 20 jusqu'à 18 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux O-alkyle, O-alkényle ou O-alkynyle, S-alkyle, S-alkényle ou S-alkynyle, linéaires, ramifiés ou cycliques, renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, les
 25 radicaux NO_2 , les radicaux $\text{C}\equiv\text{N}$, les radicaux :



30

dans lesquels Ra et Rb identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, les radicaux :

35



dans lesquels R_c , R_d et R_f identiques ou différents, représentent un radical alkyle, linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

5 ou bien un radical $(CH_2)_nAr$ dans lequel n représente un nombre entier allant de 0 à 6 et Ar représente un radical aryle ou hétéroaryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants indiqués ci-dessus,

10 Z représente un atomes d'hydrogène ou le reste d'un radical acyle, renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

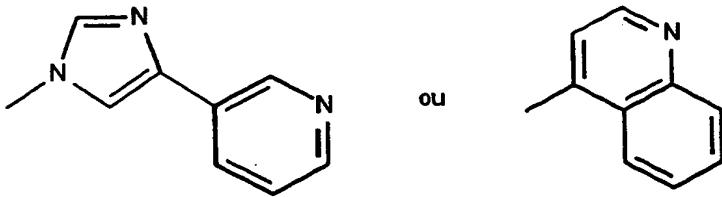
2) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1, dans lesquels Z représente un atome d'hydrogène.

3) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1 ou 2, dans lesquels R représente un radical $(CH_2)_nAr$ dans lesquels n représente un nombre entier allant de 1 à 4 et Ar représente un radical aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué.

4) Les composés de formule (I) définis à la revendication 3 dans lesquels Ar est un radical phényle éventuellement substitué.

5) Les composés de formule (I) définis à la revendication 3 dans lesquels R représente un radical :

25



30 éventuellement substitué.

6) Les composés de formule (I) dont les noms suivent :

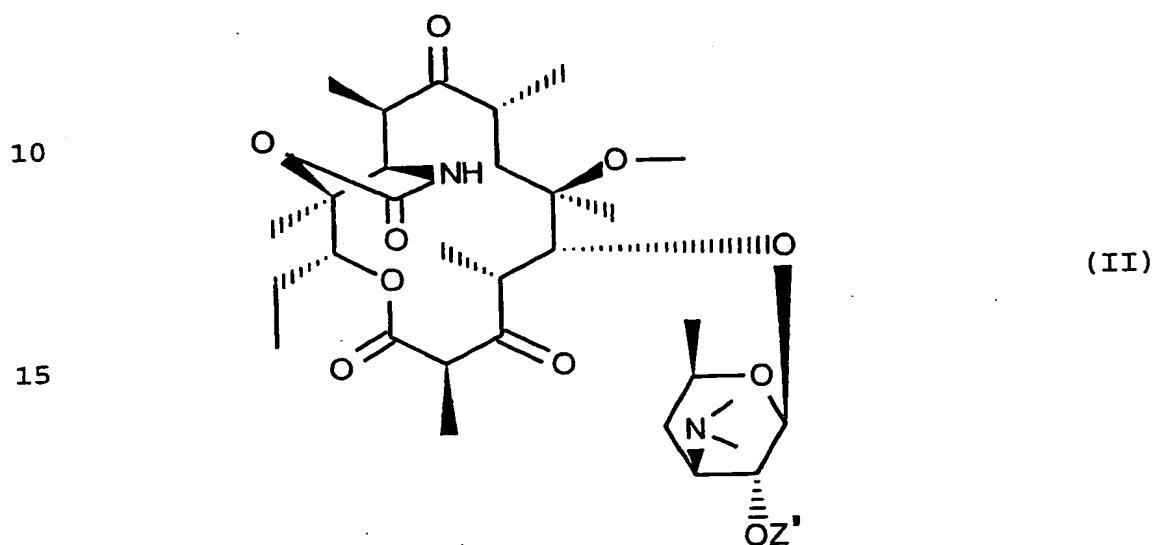
- 11,12-didéoxy-3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy]-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl[[[2-[4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl] éthoxy] méthyl] imino]]-érythromycine

- 11,12-didéoxy-3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy]-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl[[((2-phényléthoxy)méthyl) imino]]-érythromycine.

7) A titre de médicaments, les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6.

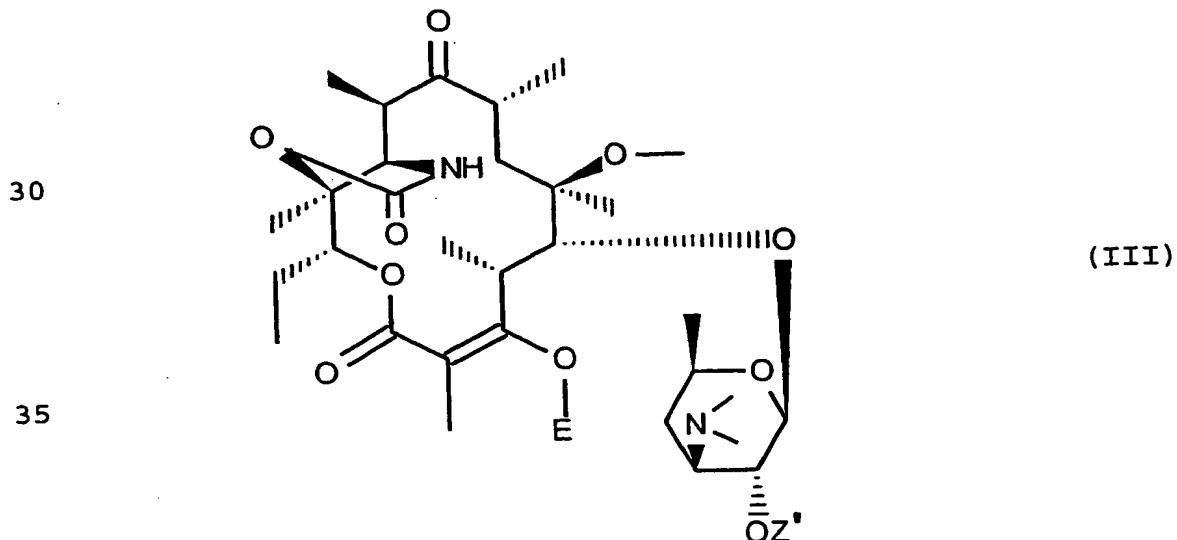
8) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament selon la revendication 7.

5 9) Procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



dans lequel Z' représente le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, à l'action d'un agent de blocage de la fonction cétone en 3 sous forme d'éther ou d'ester d'énol pour obtenir le composé de formule

25 (III) :



dans lequel E représente le reste d'un éther ou d'un ester d'énol et Z' conserve sa signification précédente, à l'action d'un composé de formule (IV) :

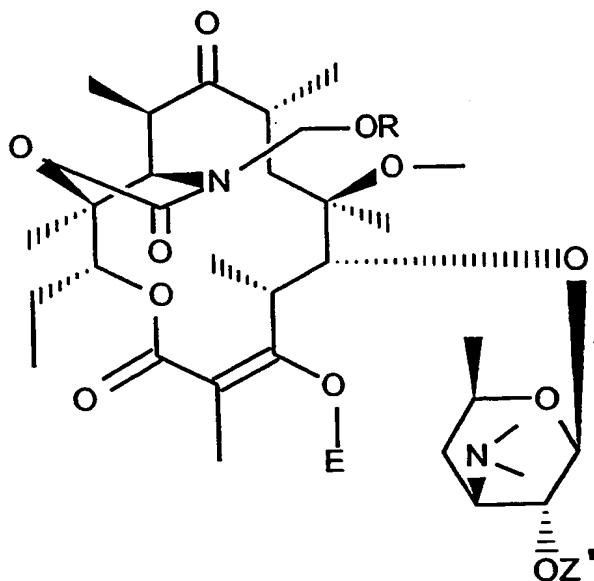
5

Hal-CH₂OR

(IV)

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, pour obtenir le composé de formule (V) correspondant :

10



(V)

15

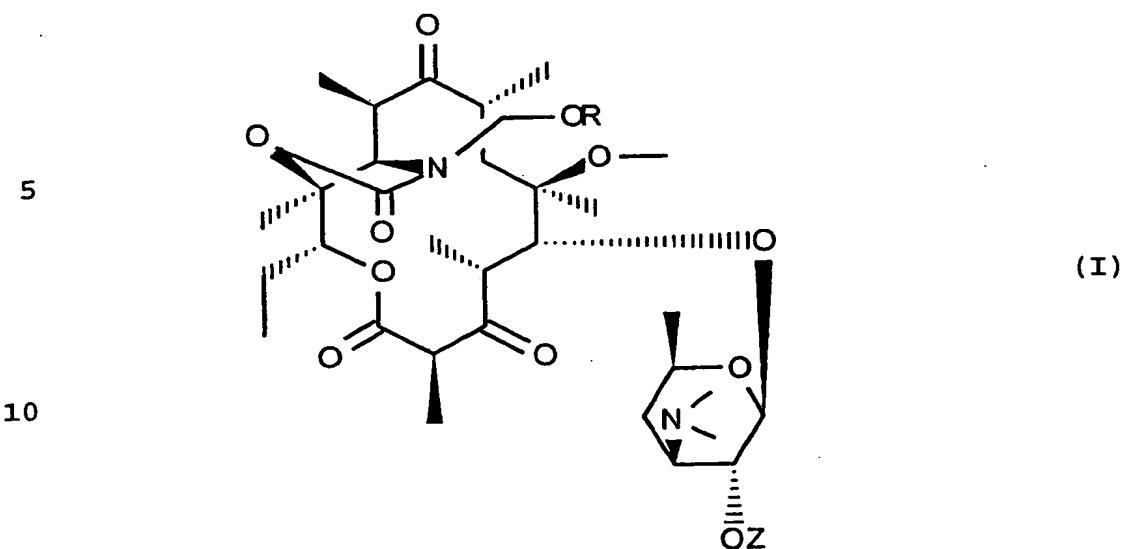
20

30

35

que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un agent de libération de la fonction cétone en 3 et/ou à l'action d'un agent de libération de l'hydroxyle en 2', pour obtenir le composé de formule (I) correspondant :

20



15 dans lequel Z et R conservent leur signification précédente.
10) A titre de produits chimiques nouveaux, les composés de
formules (III) et (V) définis à la revendication 9.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No
PCT/FR 97/02254

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07H17/08 A61K31/70

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07H A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 487 411 A (ROUSSEL-UCLAF;FR.) 27 May 1992 cited in the application see the whole document ---	1
A	BAKER W R ET AL: "Modification of macrolide antibiotics. Synthesis of 11-deoxy-11-(carboxyamino)-6-O-methylerythromycin A 11,12-(cyclic esters) via an intramolecular Michael reaction of O-carbamates with an.alpha.,.beta.-unsaturated ketone" J. ORG. CHEM. (JOCEAH,00223263);88; VOL.53 (10); PP.2340-5, ABBOTT LAB.;PHARM. PROD. DIV.; ABBOTT PARK; 60064; IL; USA (US), XP002026111 see the whole document ---	1 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

4 March 1998

Date of mailing of the international search report

12/03/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scott, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten	1st Application No
PCT/FR 97/02254	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 248 279 A (ABBOTT LABORATORIES;USA) 9 December 1987 see the whole document ---	1
A	EP 0 596 802 A (ROUSSEL UCLAF) 11 May 1994 cited in the application see abstract ---	1
A	EP 0 676 409 A (ROUSSEL UCLAF) 11 October 1995 cited in the application see abstract ---	1
A	EP 0 680 967 A (ROUSSEL UCLAF) 8 November 1995 cited in the application see abstract ---	1
A	EP 0 638 585 A (TAISHO PHARMA CO LTD) 15 February 1995 see abstract -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/02254

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0487411 A	27-05-92	FR 2669337 A		22-05-92
		FR 2677025 A		04-12-92
		FR 2680790 A		05-03-93
		AT 133683 T		15-02-96
		AU 640290 B		19-08-93
		AU 8798691 A		28-05-92
		CA 2055912 A		21-05-92
		CN 1065069 A,B		07-10-92
		CS 9103508 A		17-06-92
		DE 69116815 D		14-03-96
		DE 69116815 T		17-10-96
		ES 2082952 T		01-04-96
		IE 74713 B		30-07-97
		IL 99995 A		20-11-97
		JP 4290893 A		15-10-92
		NZ 240684 A		26-08-94
		OA 9523 A		15-11-92
		PL 167448 B		30-09-95
		PL 169422 B		31-07-96
		US 5444051 A		22-08-95
		US 5561118 A		01-10-96
EP 0248279 A	09-12-87	US 4742049 A		03-05-88
		CA 1294615 A		21-01-92
		DE 3750436 D		06-10-94
		DE 3750436 T		22-12-94
		JP 2535174 B		18-09-96
		JP 62292795 A		19-12-87
EP 0596802 A	11-05-94	FR 2697523 A		06-05-94
		FR 2707088 A		06-01-95
		AT 135706 T		15-04-96
		AU 670329 B		11-07-96
		AU 5047793 A		19-05-94
		BR 9304481 A		21-06-94
		CA 2102457 A		06-05-94
		CN 1090581 A		10-08-94
		DE 69301897 D		25-04-96
		ES 2085130 T		16-05-96
		HU 66446 A		28-11-94

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte...nal Application No

PCT/FR 97/02254

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0596802 A		JP 6220082 A		09-08-94
		US 5527780 A		18-06-96
		US 5614614 A		25-03-97
EP 0676409 A	11-10-95	FR 2718450 A		13-10-95
		AP 587 A		29-04-97
		AU 684939 B		08-01-98
		AU 2310795 A		30-10-95
		BG 100150 A		28-06-96
		BR 9506147 A		16-04-96
		CA 2164638 A		19-10-95
		CN 1126997 A		17-07-96
		CZ 9503223 A		14-08-96
		FI 955913 A		08-12-95
		WO 9527720 A		19-10-95
		GB 2288174 A		11-10-95
		HR 950217 A		31-08-97
		HU 73772 A		30-09-96
		JP 7278177 A		24-10-95
		LV 11182 B		20-04-97
		MD 663 F		31-01-97
		NO 954942 A		07-02-96
		NZ 284498 A		27-07-97
		PL 311871 A		18-03-96
		SK 154695 A		01-10-96
		US 5656607 A		12-08-97
		ZA 9502059 A		13-03-96
EP 0680967 A	08-11-95	FR 2719587 A		10-11-95
		AP 558 A		07-11-96
		AU 684027 B		27-11-97
		AU 2449995 A		29-11-95
		BG 100951 A		29-08-97
		BR 9507700 A		19-08-97
		CA 2189271 A		09-11-95
		CZ 9603214 A		13-08-97
		FI 964395 A		31-10-96
		WO 9529929 A		09-11-95
		HU 75698 A		28-05-97
		JP 8053489 A		27-02-96

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/02254

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0680967 A		LV 11739 B		20-08-97
		NO 964654 A		04-11-96
		NZ 285416 A		27-07-97
		PL 317071 A		03-03-97
		US 5635485 A		03-06-97
		ZA 9503501 A		02-05-96
EP 0638585 A	15-02-95	AU 40222393 A		18-11-93
		DE 69305987 D		19-12-96
		DE 69305987 T		06-03-97
		US 5631355 A		20-05-97
		AT 135707 T		15-04-96
		AT 145212 T		15-11-96
		AU 4022293 A		18-11-93
		CA 2118488 A		23-10-93
		CA 2118489 A		23-10-93
		DE 69301916 D		25-04-96
		DE 69301916 T		08-08-96
		EP 0638584 A		15-02-95
		ES 2087737 T		16-07-96
		ES 2096915 T		16-03-97
		JP 6009678 A		18-01-94
		WO 9321199 A		28-10-93
		WO 9321200 A		28-10-93
		US 5591837 A		07-01-97

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No
PCT/FR 97/02254

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB-6 C07H17/08 A61K31/70

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07H A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 487 411 A (ROUSSEL-UCLAF;FR.) 27 mai 1992 cité dans la demande voir le document en entier ----	1
A	BAKER W R ET AL: "Modification of macrolide antibiotics. Synthesis of 11-deoxy-11-(carboxyamino)-6-O-methylerythromycin A 11,12-(cyclic esters) via an intramolecular Michael reaction of O-carbamates with an.alpha.,.beta.-unsaturated ketone" J. ORG. CHEM. (JOCEAH,00223263);88; VOL.53 (10); PP.2340-5, ABBOTT LAB.;PHARM. PROD. DIV.; ABBOTT PARK; 60064; IL; USA (US), XP002026111 voir le document en entier ----	1



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

1

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée
4 mars 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

12/03/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scott, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem.	Internationale No
PCT/FR	97/02254

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 248 279 A (ABBOTT LABORATORIES;USA) 9 décembre 1987 voir le document en entier ---	1
A	EP 0 596 802 A (ROUSSEL UCLAF) 11 mai 1994 cité dans la demande voir abrégé ---	1
A	EP 0 676 409 A (ROUSSEL UCLAF) 11 octobre 1995 cité dans la demande voir abrégé ---	1
A	EP 0 680 967 A (ROUSSEL UCLAF) 8 novembre 1995 cité dans la demande voir abrégé ---	1
A	EP 0 638 585 A (TAISHO PHARMA CO LTD) 15 février 1995 voir abrégé -----	1
1		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document brevet cité

internationale No

PCT/FR 97/02254

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0487411 A	27-05-92	FR 2669337 A FR 2677025 A FR 2680790 A AT 133683 T AU 640290 B AU 8798691 A CA 2055912 A CN 1065069 A, B CS 9103508 A DE 69116815 D DE 69116815 T ES 2082952 T IE 74713 B IL 99995 A JP 4290893 A NZ 240684 A OA 9523 A PL 167448 B PL 169422 B US 5444051 A US 5561118 A	22-05-92 04-12-92 05-03-93 15-02-96 19-08-93 28-05-92 21-05-92 07-10-92 17-06-92 14-03-96 17-10-96 01-04-96 30-07-97 20-11-97 15-10-92 26-08-94 15-11-92 30-09-95 31-07-96 22-08-95 01-10-96
EP 0248279 A	09-12-87	US 4742049 A CA 1294615 A DE 3750436 D DE 3750436 T JP 2535174 B JP 62292795 A	03-05-88 21-01-92 06-10-94 22-12-94 18-09-96 19-12-87
EP 0596802 A	11-05-94	FR 2697523 A FR 2707088 A AT 135706 T AU 670329 B AU 5047793 A BR 9304481 A CA 2102457 A CN 1090581 A DE 69301897 D ES 2085130 T HU 66446 A	06-05-94 06-01-95 15-04-96 11-07-96 19-05-94 21-06-94 06-05-94 10-08-94 25-04-96 16-05-96 28-11-94

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Derry Internationale No

PCT/FR 97/02254

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
EP 0596802 A		JP	6220082	A	09-08-94
		US	5527780	A	18-06-96
		US	5614614	A	25-03-97
EP 0676409 A	11-10-95	FR	2718450	A	13-10-95
		AP	587	A	29-04-97
		AU	684939	B	08-01-98
		AU	2310795	A	30-10-95
		BG	100150	A	28-06-96
		BR	9506147	A	16-04-96
		CA	2164638	A	19-10-95
		CN	1126997	A	17-07-96
		CZ	9503223	A	14-08-96
		FI	955913	A	08-12-95
		WO	9527720	A	19-10-95
		GB	2288174	A	11-10-95
		HR	950217	A	31-08-97
		HU	73772	A	30-09-96
		JP	7278177	A	24-10-95
		LV	11182	B	20-04-97
		MD	663	F	31-01-97
		NO	954942	A	07-02-96
		NZ	284498	A	27-07-97
		PL	311871	A	18-03-96
		SK	154695	A	01-10-96
		US	5656607	A	12-08-97
		ZA	9502059	A	13-03-96
EP 0680967 A	08-11-95	FR	2719587	A	10-11-95
		AP	558	A	07-11-96
		AU	684027	B	27-11-97
		AU	2449995	A	29-11-95
		BG	100951	A	29-08-97
		BR	9507700	A	19-08-97
		CA	2189271	A	09-11-95
		CZ	9603214	A	13-08-97
		FI	964395	A	31-10-96
		WO	9529929	A	09-11-95
		HU	75698	A	28-05-97
		JP	8053489	A	27-02-96

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demi-internationale No

PCT/FR 97/02254

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0680967 A		LV 11739 B NO 964654 A NZ 285416 A PL 317071 A US 5635485 A ZA 9503501 A	20-08-97 04-11-96 27-07-97 03-03-97 03-06-97 02-05-96
EP 0638585 A	15-02-95	AU 4022393 A DE 69305987 D DE 69305987 T US 5631355 A AT 135707 T AT 145212 T AU 4022293 A CA 2118488 A CA 2118489 A DE 69301916 D DE 69301916 T EP 0638584 A ES 2087737 T ES 2096915 T JP 6009678 A WO 9321199 A WO 9321200 A US 5591837 A	18-11-93 19-12-96 06-03-97 20-05-97 15-04-96 15-11-96 18-11-93 23-10-93 23-10-93 25-04-96 08-08-96 15-02-95 16-07-96 16-03-97 18-01-94 28-10-93 28-10-93 07-01-97